

## Appendix 11 Body Weight (TK satellite group)

B140965

Sex: Female Bodyweight (g)

10 mg/kg	Day(s) Relative to Start Date				
	1	8	15	22	28
60301	163.1	176.9	208.6	235.4	245.3
60302	152.8	172.7	188.5	193.4	207.0
60303	161.5	196.0	225.5	248.6	256.6

Date	Calibration curve			Back ground (% of LLOQ)			QC sample			
	Concentration (ng/mL)		Accuracy (%)	Sample	Peak area		Concentration (ng/mL)		Accuracy (%)	
	Nominal	Measured			P092	IS	Nominal	No. Measured		
2014/11/28	5	5.036	100.7	Blank	0	0	10	1	11.33	113.3
	10	9.380	93.8		( 0.0 )	( 0.0 )		2	9.351	93.5
	20	21.53	107.7	Zero	0	274261	50	1	49.74	99.5
	50	50.52	101.0		( 0.0 )	--		2	41.44	82.9
	100	106.4	106.4	LLOQ	1247	288003	800	1	761.8	95.2
	200	211.8	105.9					2	671.7	84.0
	500	474.8	95.0							
	1000	894.7	89.5							
2014/12/2	5	4.792	95.8	Blank	0	0	10	1	10.87	108.7
	10	11.08	110.8		( 0.0 )	( 0.0 )		2	10.19	101.9
	20	19.47	97.4	Zero	0	304135	50	1	47.32	94.6
	50	48.36	96.7		( 0.0 )	--		2	44.97	89.9
	100	95.14	95.1	LLOQ	1504	265898	800	1	751.1	93.9
	200	194.4	97.2					2	687.6	86.0
	500	512.2	102.4							
	1000	1045	104.5							
2014/12/19	5	4.901	98.0	Blank	0	0	10	1	9.876	98.8
	10	10.40	104.0		( 0.0 )	( 0.0 )		2	10.88	108.8
	20	19.54	97.7	Zero	0	283547	50	1	49.44	98.9
	50	52.04	104.1		( 0.0 )	--		2	49.60	99.2
	100	104.8	104.8	LLOQ	1524	277679	800	1	802.7	100.3
	200	193.2	96.6					2	769.8	96.2
	500	519.4	103.9							
	1000	909.6	91.0							
2014/12/24	5	4.748	95.0	Blank	0	0	10	1	10.45	104.5
	10	11.21	112.1		( 0.0 )	( 0.0 )		2	10.46	104.6
	20	19.22	96.1	Zero	0	167564	50	1	51.34	102.7
	50	49.90	99.8		( 0.0 )	--		2	47.52	95.0
	100	98.10	98.1	LLOQ	973	170176	800	1	796.1	99.5
	200	202.4	101.2					2	777.3	97.2
	500	545.5	109.1							
	1000	886.0	88.6							

LLOQ: Lower limit of quantification

Accuracy (%) = measured value/nominal value×100

The value in parenthesis denotes peak area ratio (%) of back ground peak area to that in LLOQ.

--: Not applicable

---

Key Page

Code	Description
BD	Before dosing
T10	About 30 minutes after dosing
T20	About 1 hour after dosing

Day numbers relative to Start Date

Group	Sex	Animal	Clinical Sign	Site	1 BD	1 T10	1 T20	2 Day
1	f	79001	No Abnormalities Detected		X	X	X	X
		79002	No Abnormalities Detected		X	.	.	.
			Dark reddish, tail		.	X	X	X
		79003	No Abnormalities Detected		X	.	.	.
			Dark reddish, tail		.	X	X	X
		79004	No Abnormalities Detected		X	.	.	.
			Dark reddish, tail		.	X	X	X
			Reddish urine		.	X	.	.
		79005	No Abnormalities Detected		X	.	.	.
			Dark reddish, tail		.	X	X	X
			Reddish urine		.	X	.	.

Severity Codes: X = Present

Sex: Female Bodyweight (g)

Group: 1	Day(s) Relative to Start Date	
	1	2
79001	159.0	165.5
79002	141.6	147.6
79003	153.3	156.4
79004	154.2	155.6
79005	145.6	143.2

## Appendix 15

## Hematology (Preliminary study)

B140965

Sex: Female Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology													
	Red Blood Cell Count (10 <sup>6</sup> /μL)	Hemoglobin conc. (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Platelet Count (10 <sup>3</sup> /μL)	Reticulocyte (%)	Reticulocyte (10 <sup>9</sup> /L)	PT (sec)	APTT (sec)	White Blood Cell Count (10 <sup>3</sup> /μL)	Lymphocyte (%)	Neutrophil (%)
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
79001	6.10	13.3	40.5	66.4	21.8	32.8	1211	11.96	729.6	8.5	14.8	10.02	81.8	14.2
79002	5.78	12.3	38.2	66.1	21.3	32.2	1063	8.48	490.1	8.4	13.3	9.17	68.4	25.9
79003	5.80	12.6	38.5	66.4	21.7	32.7	939	7.55	437.9	8.3	14.6	12.08	63.9	32.7
79004	5.97	12.4	37.8	63.3	20.8	32.8	1510	8.30	495.5	8.6	14.1	11.17	66.8	28.2
79005	4.80	10.3	32.3	67.3	21.5	31.9	697	10.78	517.4	7.6	17.5	3.26	62.9	35.0

Appendix 15 Hematology (Preliminary study)

B140965

Sex: Female Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology							
	Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil	Monocyte
	(%)	(%)	(%)	(10 <sup>3</sup> /μL)				
	2	2	2	2	2	2	2	2
79001	1.6	0.0	2.4	8.20	1.42	0.16	0.00	0.24
79002	1.1	0.0	4.6	6.27	2.38	0.10	0.00	0.42
79003	0.6	0.0	2.8	7.72	3.95	0.07	0.00	0.34
79004	1.0	0.0	4.0	7.46	3.15	0.11	0.00	0.45
79005	0.9	0.0	1.2	2.05	1.14	0.03	0.00	0.04

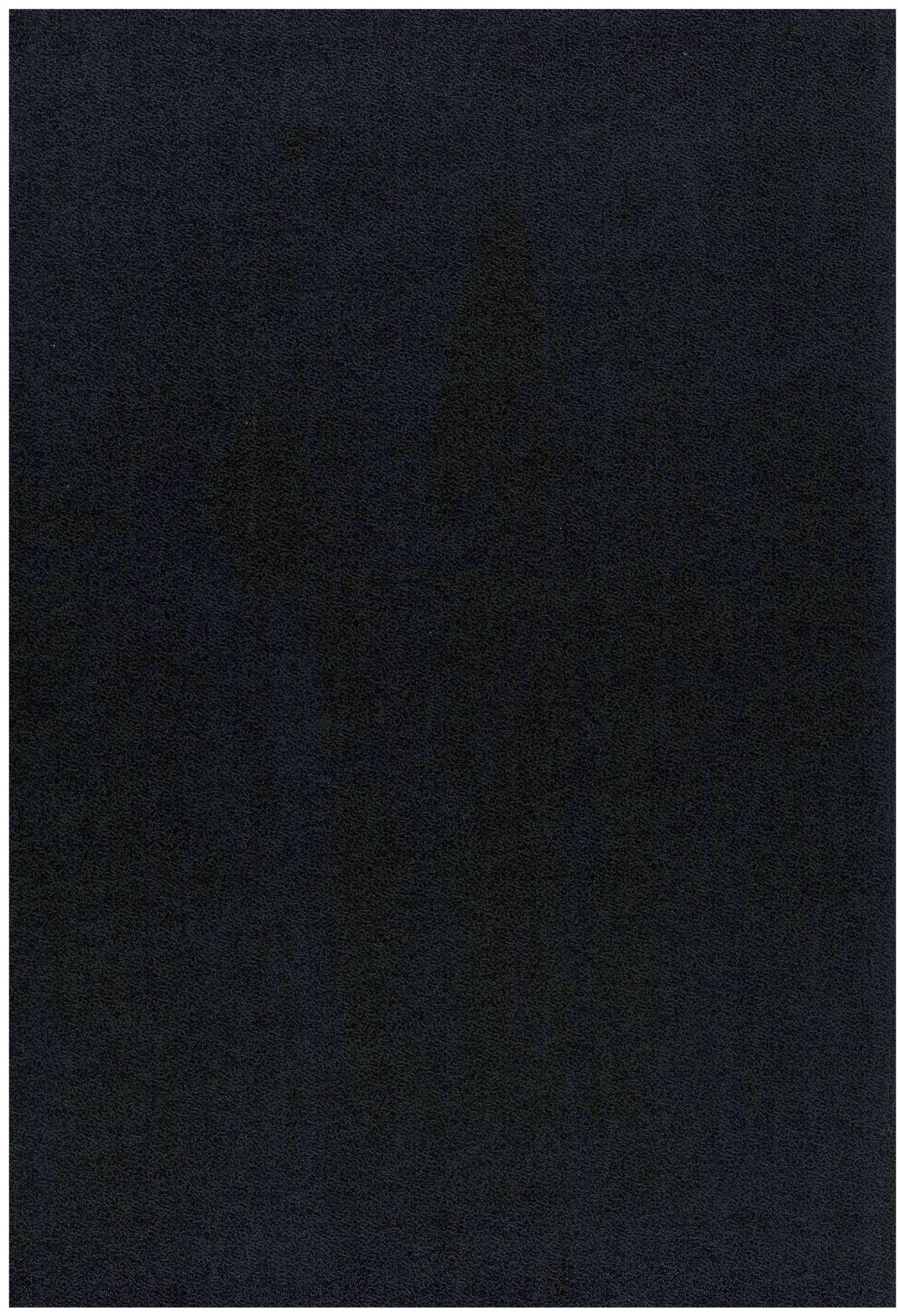
## Appendix 16

## Blood Chemistry (Preliminary study)

B140965

Sex: Female Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Blood Chemistry				
	ALAT (U/L)	ASAT (U/L)	LDH (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Total Bilirubin (mg/dL)
	2	2	2	2	2
79001	53	94	110	238	0.0
79002	39	96	133	282	0.0
79003	44	102	200	289	0.0
79004	30	74	80	193	0.0
79005	58	135	223	274	0.0



201415013A(2/3)

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

平成26年度 総括・分担研究報告書

(2/3)

研究代表者 桑田 一夫

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

(2 / 3 冊)

研究代表者 桑田 一夫

平成 27(2015)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

( 2 / 3 冊)

2014 Annual Report of the Research Committee of  
Development of Medical Chaperone for Prion Diseases,  
Research on Intractable Diseases etc.

Health and Labour Sciences Research Grants,  
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 27(2015)年 3 月

March, 2015

研究代表者 桑田 一夫

Chairman: Kazuo Kuwata, M.D., Ph.D.

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

United Graduate School of Drug Discovery and  
Medical Information Sciences, Gifu University

# 目 次

(1 / 3 冊)

## [ I ] 総括研究報告書

桑田 一夫 — 岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科 .....	1
資料 1 治験薬概要書 .....	11
資料 2 開発候補物の製造・製品の規格、製造工程（GMP）記録一式、GMP 準拠製造施設及び安定性試験	
1. 規格 .....	109
2. 製造工程 .....	119
3. non-GMP 合成 .....	149
4. GMP 合成 .....	151
5. GMP 準拠注射剤製造装置 .....	327
6. GMP 準拠注射剤製造施設 SOP .....	361
7. GMP 事前監査報告書 .....	393
8. 安定性試験 .....	405
資料 3 薬事承認までのロードマップ .....	421
資料 4 非臨床試験	
1. 非臨床試験総括報告書 .....	423
2. P092 のラット血中濃度測定法検討 .....	469
3. P092 マレイン酸塩の分析法バリデーション .....	485

4. P092 マレイン酸塩の特性試験及び保存安定性試験 ..... 503
5. Re-purification of [<sup>14</sup>C]P092 maleate ..... 525
6. P092 マレイン酸塩の投与液濃度確認のための分析法バリデーション ..... 537
7. Bioanalytical Method Validation for Determination of P092 in Rat and Monkey Blood ..... 539
8. P092 マレイン酸塩のラットにおける 4 週間間歇静脈内投与毒性試験 ..... 597

**( 2 / 3 冊 )**

9. P092 マレイン酸塩のラットにおける 4 週間間歇静脈内投与毒性試験—病理組織学的検査— ..... 831
10. P092 マレイン酸塩のサルにおける投与用量設定試験及び 4 週間間歇静脈内投与毒性試験 ..... 857
11. [<sup>14</sup>C]P092 マレイン酸塩のラットにおける単回投与後の薬物動態予備試験 ..... 1207
12. [<sup>14</sup>C]P092 マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験 ..... 1253
13. [<sup>14</sup>C]P092 マレイン酸塩の In Vitro 代謝予備試験 ..... 1295
14. [<sup>14</sup>C]P092 マレイン酸塩の代謝物組成分析予備試験 ..... 1321
15. [<sup>14</sup>C]P092 マレイン酸塩をラットに単回静脈内投与したときの放射能の血中濃度、排泄及び分布 ..... 1363
16. [<sup>14</sup>C]P092 マレイン酸塩をカニクイザルに単回静脈内投与したときの放射能の血中濃度、排泄及び分布 ..... 1421
17. [<sup>14</sup>C]P092 マレイン酸塩のカニクイザルにおける反復投与時の薬物動態予備試験 ..... 1503

**( 3 / 3 冊 )**

18. [<sup>14</sup>C]P092 のマウス腹腔内投与時の薬物動態予備試験 ..... 1547

19. P092 マレイン酸塩のラットを用いる小核試験	1573
20. P092 マレイン酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験	1613
21. P092 マレイン酸塩の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	1643
資料 5 薬理・薬効試験 P092 塩によるプリオン感染カニクイザル治療実験	1679
資料 6 医師主導治験実施計画及び自然歴調査	
1. 医師主導治験プロトコール	1689
2. 自然歴調査	1785
資料 7 開発候補物に関わる特許の出願・取得状況を示す資料	1819
資料 8 医薬品医療機器総合機構（PMDA）が実施する相談事業（薬事戦略相談）の結果や経過を示す書類	
1. 事前面談（5月）	1885
2. 事前面談（3月）	1913
資料 9 企業との協力	1971

## [ II ] 分担研究報告

プリオン病の自然歴調査と低分子シャペロン化合物による治験	2029
水澤 英洋 — 国立精神・神経医療研究センター病院	
BSE 感染カニクイザルにおける早期診断法の開発および血中 P092 濃度測定法の確立	2036
西田 教行 — 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	

プリオン病の自然歴調査と低分子シャペロン化合物による治験 .....	2038
三條 伸夫 — 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科神経病態学	
プリオン感染サルの特徴解析、及び脳病理診断 .....	2046
小野 文子 — 千葉科学大学危機管理学部動物危機管理学科	
P3 施設におけるプリオン感染サルへの治験薬静脈内投与・採血及び脳脊髄採取 .....	2054
柴田 宏昭 — 独立行政法人医薬基盤研究所 霊長類医科学研センター	

<b>[ III ] 研究成果の刊行に関する一覧表 .....</b>	<b>2059</b>
-------------------------------------	-------------

<b>[ IV ] 研究成果の刊行物・別刷 .....</b>	<b>2063</b>
---------------------------------	-------------

9. P092 マレイン酸塩のラットに  
おける 4 週間間歇静脈内投与毒性試験  
—病理組織学的検査—

本写しは原本と相違ありません
㈱LSIメディエンス 鹿島研究所
2015年2月26日
試験責任者 天西康之

## 最終報告書

P092・マレイン酸塩のラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験  
—病理組織学的検査—

(試験番号：B140667)

株式会社LSIメディエンス

## 目次

1. 試験実施概要.....	4
1.1 表題.....	4
1.2 試験番号.....	4
1.3 試験目的.....	4
1.4 適用ガイドライン.....	4
1.5 適用 GLP.....	4
1.6 試験委託者.....	4
1.7 試験受託者.....	4
1.8 試験施設.....	4
1.8.1 名称及び所在地.....	4
1.8.2 試験責任者.....	4
1.8.3 分担責任者.....	5
1.8.4 試験日程.....	5
1.8.5 保存.....	5
1.8.6 保存する資料.....	5
2. 試験責任者署名.....	6
3. 要約.....	7
4. 動物実験条件（試験番号：B131138）.....	8
4.1 被験物質.....	8
4.1.1 名称.....	8
4.1.2 ロット番号.....	8
4.1.3 換算係数（フリー体）.....	8
4.1.4 性状.....	8
4.2 媒体.....	8
4.2.1 名称.....	8
4.3 試験動物.....	8
4.3.1 動物種.....	8
4.3.2 系統.....	8
4.3.3 微生物レベル.....	8
4.3.4 購入先.....	8
4.3.5 投与開始時週齢.....	8
4.4 投与.....	8
4.4.1 投与経路・方法.....	8
4.4.2 投与回数・期間.....	9
4.4.3 投与液量.....	9
4.5 群構成.....	9
4.6 病理学的検査.....	9

4.6.1	検査対象器官・組織.....	9
4.6.2	器官・組織の採材及び保存.....	10
5.	病理組織学的検査.....	10
6.	コンピュータシステムの使用.....	11
6.1	使用するコンピュータシステム.....	11
6.2	コンピュータシステムのプロトコール番号.....	11
7.	結果.....	12
8.	考察.....	14

## List of Table and Appedix

Table 1	Histopathology - Summary .....	15
Appendix 1	Histopathology.....	21

最終ページ : 26